

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. P. GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. Martin-du-Pan, Privat Docent

Considérations à propos du traitement de 3 cas de néphrose lipôïdique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

George Edward ABRAMS

de NEW YORK

Thèse N° 2431

Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957

UNIVERSITÉ DE GENÈVE

Clinique de pédiatrie

FACULTÉ DE MÉDECINE

Prof. P. GAUTIER

Directeur de thèse: Dr R. Martin-du-Pan, Privat Docent

Considérations à propos du traitement de 3 cas de néphrose lipoïdique

THÈSE

présentée à la Faculté de médecine de l'Université de Genève
pour obtenir le grade de Docteur en médecine

par

George Edward ABRAMS

de NEW YORK

Thèse N° 2431



Editions Médecine et Hygiène

GENÈVE

1957

La Faculté de médecine, sur le préavis de Monsieur le professeur P. Gautier, autorise l'impression de la présente thèse, sans prétendre par là émettre d'opinion sur les propositions qui y sont énoncées.

Genève, le 30 novembre 1956.

Le doyen :

Eric MARTIN

Thèse N° 2431

Mes sincères remerciements au Professeur Pierre Gautier qui mit à notre disposition un cas de néphrose lipoidique traité dans sa clinique, ainsi qu'au Docteur Marc Neyroud qui mit à notre disposition deux cas suivis dans sa clientèle privée. Ma gratitude va également au Docteur Raymond Martin-Du Pan qui m'a constamment aidé durant l'exécution de mon travail, par ses instructions et ses conseils inestimables.

To my parents for their faith in me ;

To my wife for her love and devotion ;

To my professors for their efforts.

I n t r o d u c t i o n

Des guérisons définitives du syndrome néphrotique de la néphrose lipoïdique ont été observées, même avant l'ère de la Cortisone et de l'ACTH, après des infections intercurrentes.

En 1925 déjà, Karaczoni (1) signale une telle guérison après une pneumonie lombaire. En 1926, Aldrich (2) rapporte 3 cas de guérison de néphrose après une ethmoïdite streptococcique, une pharyngite et une bronchopneumonie. Schwarz, Kohn et Weiner (3) ont observé une amélioration extraordinaire avec diminution de l'albuminurie et disparition de l'œdème après amygdalite aiguë. Gautier (4) avait observé l'action favorable de la fièvre sur la néphrose lipoïdique. Gautier et Schoenau (5) ont publié des observations détaillées sur 3 cas de néphrose lipoïdique chez des enfants dont l'état s'était considérablement amélioré après une rougeole. Hutchins et Janeway (6) ont été les premiers à obtenir une régression de la néphrose lipoïdique chez deux enfants auxquels ils avaient inoculé le virus de la rougeole par voie nasale. Depuis, on a rapporté de nombreux cas de guérison permanente de la néphrose lipoïdique après la rougeole (7). Cependant, avant l'avènement de la Cortisone et de l'ACTH, les guérisons étaient relativement rares.

Nous nous proposons dans ce travail, de discuter de l'étiologie, de la pathologie et des aspects cliniques de la néphrose lipoïdique et particulièrement de son traitement à la Cortisone et à l'ACTH. Nous présenterons ensuite 3 cas de néphrose lipoïdique guéris avec la Méticortène et l'ACTH.

Pathologie du rein dans la néphrose lipoïdique

Le rein est agrandi, sa surface lisse et pâle; le cortex est épaissi et le dépôt de substances lipidiques lui donne un aspect jaunâtre. Microscopiquement, l'épithélium tuméfié des tubes contournés est chargé de gouttelettes lipidiques formées surtout de graisses neutres et en partie d'un ester du cholestérol caractérisé par sa double réfraction aux nicols croisés. Anderson signale que "la membrane basale glomérulaire présente un épaississement et une porosité anormale" qui, à son avis, est un facteur important du fait que "dans la néphrose lipoïdique le trouble fonctionnel essentiel se situe au niveau des glomérules, même si leur modification morphologique n'est pas évidente". Ehrich et collaborateurs (9) ont prouvé irréfutablement l'exactitude de cette hypothèse. Par une méthode de coloration spéciale, ils ont en

effet, pu mettre en évidence un épaississement avec dégénérescence fibrinoïde de la membrane basale intercapillaire. Des travaux d'Allen (10) ont permis de préciser la nature des lésions rénales de la néphrose lipofidique. La lésion glomérulaire initiale de la néphrose lipofidique consiste en une glomérulite membraneuse. L'atteinte porte sur la membrane basale des capillaires glomérulaires, sur la membrane basale de l'épithélium capsulaire et sur le tissu conjonctif situé entre ces deux membranes. Les colorations sélectives ont permis d'objectiver des lésions de dépolymérisation des mucoprotéines constitutives de ces membranes basales. L'examen au microscope en contraste de phase montre une destruction des différentes parties du filtre glomérulaire aboutissant à l'élargissement des pores. Sous l'effet de poussées évolutives, des lésions de nécrose fibrinoïde apparaissent, puis une infiltration cellulaire, enfin une cicatrisation fibreuse extensive, qui finit par englober les capillaires du flocculus. Jusqu'au stade de sclérose, ces lésions sont réversibles. Voilà donc une lésion anatomique qui explique cette augmentation de la perméabilité aux protéines des glomérules, qui entraîne l'albuminurie, si caractéristique de la néphrose lipofidique. Mais c'est bien une des rares manifestations évidentes de cette lésion car la plupart des épreuves fonctionnelles rénales sont normales dans la néphrose lipofidique.

Le dépôt lipidique dans l'épithélium tubulaire ainsi que la tuméfaction et la dégénérescence fibrinoïde de la membrane basale sont des phénomènes réversibles. Il suffit en effet de comparer des biopsies faites pendant la phase aiguë de l'affection à celles obtenues après la guérison; ces dernières montrent en effet une structure anatomique intacte. L'importance de fait mérite d'être souligné car, vu la lenteur du processus dégénératif au niveau de la membrane basale, un traitement adéquat institué avant qu'il ne soit trop tard, peut amener une restitution anatomique intégrale.

Etiologie de la néphrose lipofidique

L'étiologie de la néphrose lipofidique est inconnue, malgré les nombreuses hypothèses avancées dans la littérature. Selon Debré et Lelong (11), la néphrose lipofidique "se présente comme une maladie primitive sans que l'on puisse invoquer ni infection aiguë, ni syphilis, ni parasitose, ni intoxication, ni carence alimentaire". Cependant, dans une étude de 21 cas de néphrose lipofidique, Chaptal et coll. (12) expriment l'opinion suivante sur l'étiologie de la néphrose lipofidique: "Dans la plupart des cas, la néphrose lipofidique débuta à

la suite d'un épisode infectieux rhino-pharyngé. Chaque poussée évolutive et chaque rechute parurent survenir après un épisode infectieux rhino-pharyngé ou pseudo-grippal". Dans 4 observations, où le traitement hormonal cortisonique avait été incapable d'amener la rétrocession des troubles, l'ablation des végétations et des amygdales, chroniquement enflammées, permit d'obtenir la guérison. Kelley et Ragood (12) ont pu mettre en évidence que si, au cours des néphroses lipoprotéidiques le taux des anti-streptolysines est en général normal, par contre le taux des anti-hyaluronidases est souvent élevé. Wedgewood et Janeway (14) observèrent qu'au cours des poussées évolutives de la maladie, le taux du complément est en général abaissé. Ces divers éléments, sans être formels, permettent de penser "que la néphrose lipoprotéidique est une maladie du tissu conjonctif glomérulaire, à l'origine de laquelle existe vraisemblablement un état d'allergie".

Plusieurs auteurs, Fanconi (15) en particulier, accordent un rôle important, sinon déterminant, à la diathèse allergique qui serait à l'origine du syndrome néphrotique.

En 1955, Janeway (16) a publié ses recherches au moyen de protéines radioactives. Il a observé que chez les enfants souffrant de néphrose lipoprotéidique, auxquels on avait administré des protéines marquées, ces dernières étaient excrétées dans l'urine en même temps que des protéines non marquées. Cela semble indiquer qu'il ne s'agit pas, dans la néphrose lipoprotéidique, d'une dysfonction primaire du métabolisme protéidique mais simplement d'une filtration défectueuse au niveau des glomérules. Ce qui semble bien être le cas d'après les faits mentionnés dans notre discussion sur la pathologie de la néphrose lipoprotéidique.

Caractéristiques cliniques de la néphrose lipoprotéidique

La néphrose lipoprotéidique ne se rencontre guère. Ce sont le plus souvent les enfants qui en sont atteints. Schwarz et al. (3) dans une statistique sur 40 enfants ont constaté que la plupart des enfants atteints de néphrose lipoprotéidique sont âgés de 1 à 5 ans et qu'en général la fréquence en décroît avec l'âge. Pasteur Valléry-Radot et coll. décrivent la néphrose lipoprotéidique comme une "albuminurie massive avec nombreux corps biréfringents dans l'urine, oedème volumineux, hypoprotéïnémie importante, hyperlipidémie avec hypercholestérolémie. Lorsque ce syndrome est très net et surtout lorsqu'il est presque pur, sans hématurie, sans insuffisance rénale, sans hypertension associée, on convient généralement aujourd'hui d'individualiser la maladie sous le

nom de néphrose lipoïdique".

L'albuminurie est abondante, atteint 5, 10, 15 gr/l. parfois beaucoup plus. Ce taux subit des variations importantes chez un même malade et ces variations ne sont pas constamment parallèles à l'évolution des autres symptômes, oedèmes en particulier. Dans la constitution chimique des protéines ainsi éliminées il y a prédominance de l'albumine sérique. Les globulines sériques ne forment qu'un dixième au plus.

Les corps biréfringents se voient au moyen du microscope polarisant. Ils se présentent comme des images brillantes sur le fond uniformément obscur; ordinairement à l'état libre ils forment des fines gouttelettes isolées ou réunies en amas, montrant en leur centre la croix sombre, caractéristique de la polarisation. Ces corps semblent être constitués par des esters du cholestérol.

Les oedèmes ont, dans les cas typiques, tous les caractères traditionnels de l'oedème d'origine rénale. Ils sont volumineux et s'accompagnent souvent d'anasarque. L'épanchement séreux dans le péritoine serait d'une particulière fréquence. Le liquide épanché est souvent lactescent; il présente les caractères des épanchements d'origines mécaniques. En ce qui concerne les protides sériques, on trouve une diminution des protides totaux, due surtout à une baisse du taux de la globuline sérique avec une diminution et une inversion consécutive du rapport albumine-globuline. Normalement les taux respectifs sont de: 75 à 85 gr o/oo pour les protides; 45 à 55 gr o/oo pour l'albumine; 25 à 35 gr o/oo pour les globulines, le rapport albumine-globuline étant de 1,2 à 1,8. Dans la néphrose lipoïdique les protides totaux s'abaissent au-dessous de 50 gr o/oo; l'albumine tombe à 15 ou 20 gr o/oo ou moins encore; les globulines se maintiennent plus ou moins au taux normal; le rapport albumine-globuline est souvent inférieur à 1. L'électrophorèse de ces protéines plasmatiques confirme la balance du taux d'albumine et montre que parmi les globulines les α_1 sont presque toujours abaissées, tandis que les α_2 et le fibrinogène sont élevés et les β et γ globulines sont fréquemment basses ou voisines des taux physiologiques.

Le taux des lipides est considérablement augmenté. L'hyperlipidémie constitue un signe sanguin essentiel et constant de la néphrose lipoïdique. Elle porte sur: les lipides totaux, qui atteignent 10, 20 et 30 gr o/oo ou davantage au lieu de 5 à 8 gr o/oo qu'on trouve à l'état normal; le cholestérol qui chiffre 2 ou 10 ou 15 gr o/oo au lieu de 1,5 gr o/oo. Dans la pratique il n'est pas nécessaire de fractionner les différents constituants des lipides totaux et il est suffisant de doser les lipides totaux et le cholestérol.

Evolution de la néphrose lipofidique

L'évolution de la néphrose lipofidique est chronique, entrecoupée de périodes de rémission survenant parfois brusquement et sans raison apparente; les symptômes cliniques disparaissent alors plus ou moins complètement.

Fanconi et Wallgren (18) rapportent une guérison complète dans 50 % des cas dont ils ont eu connaissance; malheureusement les rechutes ne sont pas rares, même des années après la guérison apparente.

D'après les statistiques de Debré, Lesné et Rohmer (19), publiées en 1954, la mortalité est de 60 % avant 2 ans et de 35 % de 2 à 8 ans. Ces auteurs pensent que "le pronostic est assombri par deux éventualités fréquentes: (a) complications infectieuses, surtout pneumococciques qui prennent une allure grave et généralement mortelle, par suite de la très grande sensibilité des malades... (b) évolution vers l'azotémie. Celle-ci s'établit progressivement: les oedèmes diminuent, la tension artérielle s'élève, l'urée augmente en même temps que le taux des lipides, habituellement, revient à la normale. Des poussées de néphrite, avec cylindrurie granuleuse et hématurie manifeste au microscope, sont parfois annonciatrices de cette transformation. L'insuffisance rénale amène les accidents terminaux.

En 1954, Merril, Wilson et Timberlake (20) après avoir parcouru toute la littérature, ont trouvé que "l'évolution spontanée de cette maladie est difficile à prédire. On peut dire *grosso modo* qu'un tiers des malades meurent, qu'un tiers guérit et que chez un tiers l'affection devient chronique". Cette évaluation est probablement trop pessimiste. L'ACTH et la Cortisone ont enrichi dernièrement l'arsenal thérapeutique pour sa lutte contre la néphrose lipofidique. Arneil et Wilson (21) sont d'avis que "l'efficacité de l'ACTH et de la Cortisone pour provoquer la diurèse chez des patients néphrotiques a été prouvée. Les résultats des recherches sur l'effet de ces hormones sur les phénomènes cliniques et biochimiques prouvent que l'hormonothérapie est au moins aussi efficace que toute autre thérapeutique pour le traitement de la néphrose.

Traitement de 3 cas de néphrose lipoïdique avec l'ACTH et le Méticortène *

Cas I : D.B. née le 29.7.45.

Une grand'mère maternelle a présenté, à l'âge de 14 ans un "syndrome néphrotique" grave, guéri de façon "miraculeuse" par une infection fébrile de nature inconnue. Le père a souffert de néphrite aiguë post-angineuse avant l'âge scolaire; il présente encore une phosphaturie alcaline persistante. On ne relève aucun antécédent allergique.

Anamnèse antérieure : la fillette, enfant unique, a souffert d'anorexie nerveuse typique, onychophagie et de nombreuses autres manifestations névropathiques.

En décembre 1948, à l'occasion d'une adénite sous angulo-maxillaire fébrile, un examen des urines montre une réaction fortement alcaline avec phosphaturie massive; bonne réponse aux acidifiants urinaires.

Nombreuses angines fébriles entre 1948 et 1951.

En octobre 1952, scarlatine bénigne, traitée par la pénicilline per os, à raison de 600.000 U./jour pendant 5 jours. Pas de complications.

Nombreux contrôles des urines: alcalinurie et phosphaturie quasi constantes.

En novembre 1953, virage de la cuti-réaction à la tuberculine; petite adénopathie hilaire droite, sans aucun signe clinique. Il semble s'agir plutôt d'une primo-infection intestinale, l'enfant ayant consommé tout l'été du lait cru en Haute-Savoie, (d'autres cas ont été dépistés à la même époque).

En janvier 1954, rougeole, sans complications.

Commencement de la maladie et son traitement: Fin juillet 1955, la fillette, alors âgée de 10 ans, présente des oedèmes des paupières et de la face, qui régressent spontanément en quelques jours. Mi-août, on observe des oedèmes des chevilles, puis une oligurie et une augmentation rapide du périmètre de l'abdomen (65 cm. à l'ombilic). Le poids est de 37 kg., la tension artérielle à 130/90 mm.

Un examen des urines montre, outre l'alcalinurie et la phosphaturie "habituelle", de l'albumine (6 o/oo) de nombreux cylindres hyalins et quelques érythrocytes.

* Nous devons ces 3 cas à l'obligeance du Professeur Pierre Gautier et Docteur Marc Neyroud que nous remercions.

Le 29.8.55, on pratique des examens du sang:

Sédimentation globulaire 84/118 mm.

Urée	0,27 g./litre
Cholestérol	4,75 "/ "
Lipides totaux	12,5 "/ "
Protides totaux	63,0 "/ "

Electrophorèse :

Albumine	29 % : 18,0 g./litre
α_1 -globuline	6,5% : 4,0 g/ "
α_2 -globuline	31,5% : 20,0 g./ "
β -globuline	13,0% : 8,0 g./ "
γ -globuline	20,0% : 13,0 g./ "

Vu la discrétion du syndrome biologique, on essaie d'abord d'instaurer, outre le régime d'Epstein, une cure d'extrait thyroïdien et de chlorure de potassium. Mais l'albuminurie augmente en flèche, pour atteindre 34 o/oo et la diurèse baisse.

Dès le 20.9.55, on prescrit une cure de méticortène à raison de 4 fois par jour 5 mg. pendant 10 jours.

La diurèse s'amorce, pour atteindre 2.700 g. au 9ème jour; les oedèmes fondent dès le 11ème jour; le poids baisse de 3 kg. Mais l'état général s'aggrave. L'enfant est apathique, dolente, vomit bientôt tout ce qu'elle absorbe et surtout on observe une accentuation des désordres biologiques: le 5.10.55,

Cholestérol	4,80 g./litre
Lipides totaux	13,2 g./ "
Protides totaux	58,0 g./ "

Electrophorèse :

albumine	29,5% : 17 g./litre
α_1 -globuline	7,5% : 4,5 g./ "
α_2 -globuline	29,0% : 17,0 g./ "
β -globuline	22,0% : 12,5 g./ "
γ -globuline	12,0% : 7,0 g./ "

Sédimentation globulaire 53 / 85 / 122 après 1 / 2 / 24 h.

Nous élevons la dose de méticortène à 6 fois 5 mg. par jour et nous y associons des extraits thyroïdiens du chlorure de potassium et un régime enrichi d'acides aminés.

L'amélioration clinique est passagère. Comme les parents hésitent à imposer à leur enfant une cure d'ACTH par voie intramusculaire, on demande l'hospitalisation. Du 1er au 12.11.55, l'enfant est traitée à la Clinique Infantile Universitaire, où elle reçoit 4 transfusions sanguines de 250 g. chacune; il se produit alors une diurèse massive et le poids baisse de 5 kg. en une semaine. Mais, dès le 10.11.55, soit avant sa sortie de la clinique, l'enfant amorce une récurrence d'œdèmes et d'albuminurie.

Le 28.1.56, on refait un bilan biologique :

Sédimentation globulaire 65 / 108 / 120 après 1 / 2 / 24 h.

Cholestérol	3,90 g./litre
Lipides totaux	12,2 g./ "
Protides totaux	56,0 g./ "

Albumines 28, globulines 28, rapport 1,0

Electrophorèse :

albumine	52,5% : 29,5 g./litre
α_1 -globuline	5,0% : 3,0 g./ "
α_2 -globuline	8,0% : 4,5 g./ "
β -globuline	10,5% : 6,0 g./ "
γ -globuline	24,0% : 13,0 g./ "

Le 8.2.56, le poids est remonté à 39 kg., les œdèmes et l'ascite sont impressionnants (72 cm. à l'ombilic). L'enfant présente les jours suivants une violente angine blanche, suivie d'une récurrence si sévère des signes cliniques de la néphrose qu'on obtient une nouvelle hospitalisation, avec promesse de pouvoir enfin passer à l'ACTH.

A l'entrée à la Clinique Infantile, le 22.2.56, on trouve :

Sédimentation globulaire 110 / 114 après 1 / 2 h.

Cholestérol	5,44 g./litre
Lipides totaux	13,58 g./ "

Albuminurie à 40 o/oo. Oligurie à 300 cm³ / 24 heures.

On instaure alors une cure d'ACTH-retard, à raison de 60 U. par jour pendant 10 jours. Au 12ème jour, diurèse massive impressionnante: l'enfant perd en quelques jours 8 kg., prend un aspect exsiccotique, mais retrouve très rapidement une vie et un entrain qu'elle avait perdus depuis plusieurs mois. L'albuminurie disparaît complètement, mais le syndrome humoral demeure inchangé.

Dès la sortie de la clinique, le 10.3.56, on applique un traitement comprenant de l'ACTH-retard à raison de 50 U. par jour, 4 jours par semaine, du Penadur (pénicilline en sirop) à raison de 600.000 U. par jour, de l'extrait thyroïdien, un régime enrichi en acides aminés.

Le 28.3.56, la dose quotidienne d'ACTH est réduite à 40 U.

Le 24.4.56, sans cause décelable, on assiste, en pleine cure, à une récurrence importante de l'oligurie, de l'albuminurie, des oedèmes et de l'ascite. L'état général, jusque là assez bon se détériore rapidement; l'enfant redevient grise, apathique et recommence à vomir.

Le 27.5.56, éclate chez elle une rubéole typique, mais d'une rare violence. 18 jours plus tard, apparition, chez la mère de la fillette, d'une rubéole non moins violente et non moins typique. Après 3 jours de fièvre, pendant lesquels l'oligurie et l'albuminurie étaient impressionnantes, on note d'abord une débacle urinaire, une fonte des oedèmes, une baisse progressive de poids. Mais surtout l'enfant reprend vie, se remet à manger et cesse de vomir.

On poursuit le traitement indiqué plus haut. Puis, comme l'amélioration se précise, de façon lente mais absolument régulière, on renonce une semaine sur deux à la cure d'ACTH.

Le 4.7.56, un bilan humoral montre:

Sédimentation globulaire 15 / 36 / 95 mm. après 1 / 2 / 24 h.

Urée	0,23 g./litre
Cholestérol	1,55 g./ "
Lipides totaux	4,4 g./ "
Protides totaux	56,0 g./ "

Electrophorèse:

Albumine	40,0% : 22 g./litre
α_1 -globuline	7,0% : 4 g./ "
α_2 -globuline	14 % : 8 g./ "
β -globuline	21 % : 12 g./ "
γ -globuline	18 % : 10 g./ "

Le 24.8.56, malgré une angine faite fin juillet, à la montagne, l'enfant est en pleine forme: la diurèse est normale, l'albuminurie a disparu depuis deux mois. La puberté est en train d'apparaître. Rien ne distingue plus cette fillette d'une enfant normale, à l'exception d'affreuses amygdales infectées, qu'on espère pouvoir faire

enlever dans quelques mois.

Cas II : N.G. né le 28.3.51

Cet enfant est issu de parents tous deux grands allergiques. C'est un vomisseur habituel: il a vomi très souvent depuis sa naissance et jusqu'à sa première injection d'ACTH, jamais plus depuis lors.

A la fin de 1955, on trouve chez lui un ulcère gastrique.

Commencement de la maladie et son traitement

Le 15.1.56, soit à 4 3/4 ans, lors d'un examen de routine pour entrer dans une caisse-maladie, on constate qu'il présente une albuminurie importante. Le 20.1.56 apparaissent, avec une extrême rapidité, des oedèmes et une ascite. Le poids est à 25,800 g., le périmètre de l'abdomen à 60 cm., la tension artérielle à 135/85. Le 23.1.56 les examens de sang donnent les résultats suivants:

Hémoglobine	74%
Erythrocytes	3.780.000; V.G. 0.98
Sédimentation	115/125/136 mm après 1 / 2 / 24 heures
Urée	0,70 g./litre (hypobromite).
Cholestérol	8,1 g/ litre
Lipides totaux	23 " " (N. 4-9 g./litre)
Protides totaux	43 " " (N. 65-80 g./litre)

Electrophorèse :

Albumine	28 % :	12,0 g./litre
α_1 -globuline	8,5% :	3,5 g./ "
α_2 -globuline	33,0% :	14,5 g./ "
β -globuline	22,0% :	9,5 g./ "
γ -globuline	8,5% :	3,5 g./ "

L'urine contient 10 g. d'albumine par litre, de très nombreux cylindres hyalins et granulo-hyalins, quelques cylindres granuleux, quelques hématies et leucocytes dégénérés, du mucus. Pas de microorganismes.

Le 24.1.56, on instaure à domicile une cure d'ACTH-re-tard Armour, à raison de 60 U. par jour pendant 10 jours. On y associe le régime classique, enrichi d'hydrolysats de protéines. La diurèse augmente progressivement, pour atteindre 2 litres le 4.2.56. En même

temps, l'albuminurie tombe de 10 à 0,1 g. pour mille. Le poids tombe de 25.800 à 23.200 g.

Après une cure d'ACTH, on prescrit de l'extrait thyroïdien à raison de 0,05 g. 2 fois par jour, les 3 premiers jours de la semaine, et de la méticortène à raison de 5 mg. 4 fois par jour les 4 derniers jours de la semaine. On y associe du chlorure de potassium et on poursuit le régime hyperprotidique.

L'évolution est marquée de quelques petites rechutes avec oligurie et oedèmes. Après 2 mois de ce traitement, le 5.4.56, les examens de sang montrent:

Hémoglobine	78%
Erythrocytes	4.180.000 ; V.G. 0.94
Leucocytes	10.400, avec 0,5 % d'éosinophiles
Sédimentation globulaire	16 / 40 / 100 après 1 / 2 / 24 h.
Cholestérol	4.1 g./litre
Lipides totaux	14 g./ "
Protides totaux	57 g./ "

Electrophorèse:

Albumine	40,5% : 23 g./litre
α_1 -globuline	7,0% : 4 g./ "
α_2 -globuline	18,0% : 10,5 g./litre
β -globuline	18,0% : 10,5 g./ "
γ -globuline	16,5% : 9,0 g./ "

Le 30.6.56, l'enfant contracte une varicelle, qui prend une allure exceptionnellement violente: la température oscille entre 39 et 40 pendant 5 jour, l'éruption est très dense, varioloïde. A cette occasion, l'enfant vomit une fois, présente de légers oedèmes. La diurèse retombe à 600 g. et l'albuminurie remonte à 4 o/oo. Mais au 6ème jour, tout est rentré dans l'ordre.

Le 25.8.56, soit après 6 mois de cure alternée extrait thyroïdien et méticortène, l'enfant est en parfaite santé apparente. Il n'a plus trace d'albuminurie depuis un mois, sa diurèse oscille entre 800 et 1.200 g. Les examens du sang montrent :

Hémoglobine	80 %
Erythrocytes	4.405.000. V.G. 0,91
Leucocytes	9.020

Formule sanguine sans particularités (éosinophiles 1%)

Sédimentation globulaire 4 / 12 / 81 mm. après 1 / 2 / 24 h.

Urée	034 g./litre	
Cholestérol	1,90 g./ "	
Cholestérol estérifié	1,35 g./litre, soit 71% du cholestérol	
Lipides totaux	7,3 g./litre	total
Protides totaux	62 g./ "	

Electrophorèse:

Albumine	46 % : 28,5 g./litre
α_1 -globuline	6 % : 3,5 g./ "
α_2 -globuline	16,5% : 10,5 g./ "
β -globuline	10 % : 12,0 g./ "
γ -globuline	12,5% : 7,5 g./ "

Cas III : C.R., née le 11.7.49

Un frère cadet est en parfaite santé. Une tante paternelle est atteinte de rhume des foins sévère. L'enfant n'a pas été malade un seul jour jusqu'à fin 1952.

Commencement de la maladie et son traitement

Le 12.1.53, soit à 3 1/2 ans, elle présente un oedème des paupières et une oligurie frappante. Le 20.1.53, un médecin trouve 2,5 o/oc d'albumine dans ses urines. Le 7.3.53, à la suite d'une "grippe" fébrile, l'oligurie reparait suivie d'oedèmes rapidement importants et généralisés et de transpirations profuses. L'enfant est alors hospitalisée et on procède aux examens suivants:

Urines : albumine 7%
nombreux érythrocytes et leucocytes,
quelques cylindres hyalins et granuleux,
quelques cristaux biréfringents.

sang : protides totaux 47 g./litre, soit
albumine 20 g./l. et globulines 27 g./l.
cholestérol 5 g./l.

On instaure aussitôt une cure d'ACTH, à raison de 22 unités par jour pendant 10 jours. Il se produit d'abord l'aggravation classique, puis une fonte des oedèmes dès le 7ème jour et une débacle urinaire au 12ème jour. Le syndrome biologique s'accroît plutôt. L'enfant est alors retirée de force de la clinique par ses parents et

perdue de vue. Pendant 6 mois, elle est constamment malade, présente des oedèmes et vomit très souvent.

Au début d'août 1953, son état est alarmant: elle pèse 18.500 g. (à 14 ans), présente d'énormes oedèmes diffus, ne mange plus, vomit sans cesse et n'urine plus que 200-300 g. par 24 heures. Dans les urines, on trouve 16 o/oo d'albumine, de nombreux cylindres hyalins, quelques leucocytes, de rares hématies.

Dans le sang on trouve:
(12.8.1953)

Hémoglobines	73%
Erythrocytes	3.505.000 V.G. 1,04
Leucocytes	8.150 Formule sans particularités. 1,5 % éosinophyles.

Sédimentation globulaire 123 é 127 après 1 / 2 h.

Urée	1,0 g./litre (hypobromite)
Cholestérol	4.75 g./ "
Protides totaux	63 g./ "

Electrophorèse :

Albumine	28% : 18,0 g./litre
α_1 -globuline	57% : 36,0 g./ "
α_2 -globuline	5% : 3,0 g./ "
β -globuline	5% : 3,0 g./ "
γ -globuline	5% : 3,0 g./ "

Le 13.8.53, on instaure une cure d'ACTH-retard Armour, à raison de 60 unités par jour pendant 10 jours.

Le 16.8.53, on note une accentuation importante de l'oligurie et des oedèmes. Le 19.8., la diurèse s'améliore, l'appétit reparait, l'enfant cesse de vomir. Le 22.8., dernier jour de la cure d'ACTH, la diurèse est à 1,300 g., l'albuminurie à 0,4 o/oo, les oedèmes commencent à diminuer visiblement, l'appétit est vorace. Le 24.8., apparaît la débacle urinaire: l'enfant perd 3,300 g. en 11 jours et apparaît bientôt très deshydratée. La tension artérielle est à 7/4,5 cm-Hg. Le 2.9.53, on note de nouveau des transpirations profuses, une reprise de l'oligurie, de l'albuminurie (1,5 o/oo) et de la cylindrurie; le poids est stationnaire. On reprend l'ACTH-retard à raison de 60 unités par jour, cure qu'on doit interrompre au 4ème jour.

Le 5.9, l'albuminurie est à 5 o/oo, la diurèse s'amé-

liore et les examens de sang montrent:

11.9.1953.

Hémoglobine	78%
Erythrocytes	4.005.000 V.G. 0.98
Leucocytes	5.070, avec 6% d'éosinophiles

Sédimentation globulaire 70 / 95 mm. après 1 / 2 h.

Urée	0,25 g./litre
Cholestérol	2,90 g./ "
Protides totaux	74 g./ "

Electrophorèse:

Albumine	48% : 37 g./litre
α_1 -globuline	3% : 2 g./ "
α_2 -globuline	29% : 21 g./ "
β -globuline	14% : 10 g./ "
γ -globuline	6% : 4 g./ "

Le 15.9., nouvelle alerte, moins sévère. On renonce à l'ACTH devant les oburgations de l'enfant et on prescrit de l'extrait thyroïdien, du levulose, du sirop de calcium et une préparation poly-vitaminique. L'amélioration de prosuit comme après la cure d'ACTH abrégée au début de septembre. L'automne est émaillé de nombreux petits incidents: à chaque rhume, à chaque amygdalite, on note une récidue nette, mais légère et fugace, de l'oligurie et de l'albuminurie. On poursuit le traitement, en y adjoignant parfois des sulfamidés lors d'infections fébriles des voies aériennes supérieures. Peu à peu l'albuminurie diminue, pour disparaître complètement dès mai 1954; la diurèse se stabilise. Les oedèmes ne reparaissent plus dès le début de 1954, l'enfant se porte de mieux en mieux.

En octobre 1954, les examens de sang montrent :

(28. 10. 1954)

Hémoglobine	74%
Erythrocytes	3.890.000 V.G. 0.95
Leucocytes	5,340. 3% éosinophiles.

Sédimentation globulaire 30 / 63 mm. après 1 / 2 h.

Cholestérol	2,15 g./litre
Lipides totaux	5,9 g./ "
Protides totaux	57,0 g./ "

Albumine	43%	: 24,5 g./litre
α_1 -globuline	14%	: 8,0 g./ "
α_2 -globuline	16%	: 9,0 g./ "
β -globuline	14%	: 8,0 g./ "
γ -globuline	13%	: 7,5 g./ "

On arrête alors tout traitement, mais on maintient un régime pauvre en NaCl et en lipides, riche en glucides et enrichi en protides. En février 1955, l'enfant est atteint d'une "grippe intestinale" qui disparaît spontanément en 3 jours. Le 12 mai 1955, soit 2 1/2 ans après le début clinique de la néphrose, un dernier examen de sang montre :

Hémoglobine	72%
Erythrocytes	3.840.000. V.G. 0.093

Formule sanguine normale.

Sédimentation	7 / 20 / 84 mm. après 1 / 2 / 24 heures
Cholestérol libre	1,50 g./litre
Cholestérol esterifié	1,0 g./ "
rapport 67% (N. 60 - 75%)	
lipides totaux	7,2 g./litre
protides totaux	77,0 g./ "

Electrophorèse:

albumine	50%	: 38,5 g./litre
α_1 -globuline	6%	: 4,5 g./ "
α_2 -globuline	14,5%	: 11,0 g./ "
β -globuline	18%	: 14,0 g./ "
γ -globuline	11,5%	: 9,0 g./ "

Le 31.1.1956, l'enfant présente une violente angine lacunaire avec adénite cervicale et énanthème scarlatiniforme: on a la joie de constater que cette infection aiguë, fortement fébrile, ne provoque pas la moindre récurrence de l'albuminurie.

Il faut ajouter que l'important retard de croissance ponderostaturale qu'on avait constaté en septembre 1954, soit 18 mois après le début de la néphrose, s'était entièrement corrigé en janvier 1956: l'enfant avait alors une taille et un poids rigoureusement normaux.

Discussion

Il ressort des constatations cliniques et expérimentales que l'ACTH et Cortisone doivent agir au niveau des lésions glomérulaires, améliorant la filtration glomérulaire et réduisant la perméabilité à l'albumine sérique. Le mécanisme exact de cette amélioration n'est pas connu mais on en discutera une des possibilités pour l'expliquer.

Considérons d'abord le mécanisme de la formation des oedèmes dans la néphrose lipofidique. Nous avons vu que la lésion rénale essentielle se trouve au niveau du glomérule: la membrane basale est épaissie et atteinte de dégénérescence fibrinoïde. Il en résulte une perméabilité anormalement élevée du filtre glomérulaire qui ne s'oppose plus au passage de l'albumine dans l'urine, ce qui entraîne une diminution du taux d'albumine dans le sérum et par conséquent une baisse de la pression osmotique. Comme l'a montré Gamble (22) la diminution de la pression osmotique amène une augmentation de la concentration plasmatique en ions chlore, mécanisme qui a pour effet de ramener la pression osmotique à la normale. Il y a donc rétention de sel, par conséquent rétention d'eau avec formation d'oedèmes. Il est probable qu'une sécrétion augmentée de minéralo-corticoïdes (salt-retaining hormone) joue un rôle dans la rétention du sel et que l'hormone antidiurétique de la post-hypophyse intervient aussi dans la rétention d'eau. Ceci expliquerait que tout procédé qui tend à abaisser la sécrétion de ces hormones doit amener une diminution de la rétention de sel et d'eau et produire une perte d'eau et de sel avec réduction des oedèmes. Si l'albuminurie et l'hypo-albuminémie persistent, la régression des oedèmes ne se maintiendra qu'aussi longtemps que la production d'hormones endogènes est réduite. Le retour de cette production à la normale amènera inévitablement la reproduction des oedèmes.

Sprague (23) a montré que l'administration de fortes doses de cortisone déprime la sécrétion d'hormones surrénaliennes. La réduction de la cortisone endogène peut être mise en évidence par la faible réaction éosinopénique à l'administration d'ACTH. Luetscher et coll. (24) ont montré clairement qu'une réduction de la sécrétion des hormones minéralo-corticoïdes (salt retaining hormones) augmente l'excrétion d'eau et de sel. Dans les jours qui suivent l'arrêt soudain de l'administration de Cortisone, la surrénale est incapable d'augmenter rapidement sa sécrétion et c'est pendant cette période critique que la perte d'eau et de sel fait disparaître les oedèmes.

Il est possible que le même mécanisme soit à l'origine

de la diurèse massive qui survient lors de la pneumonie lobaire, la pharyngite, la rougeole, etc. chez les néphrotiques dont nous avons fait mention dans l'introduction. Ces "stress" ont probablement provoqué une forte décharge, suivie d'une diminution soudaine des hormones corticales, qui a amené une augmentation de la diurèse et une disparition des symptômes néphrotiques.

On peut expliquer de la même façon la diurèse provoquée par l'administration d'ACTH. Nous savons que l'ACTH exogène augmente la sécrétion de la surrénale. Cette augmentation d'hormone surrénale déprime la sécrétion hypophysaire. A l'arrêt du traitement, les surrénales ne sécrètent plus jusqu'à ce que l'hypophyse déprimée recouvre ses capacités fonctionnelles et nous nous trouvons de nouveau dans une période d'acrinie corticale transitoire.

On ne peut cependant trouver d'explication satisfaisante dans la littérature au fait que parfois la diurèse est augmentée pendant l'administration d'ACTH et de Cortisone. Janeway pense qu'il s'agirait peut-être d'une action anti-inflammatoire sur la glomérule.

Le traitement actif de la néphrose lipofidique doit tendre à rétablir le filtre glomérulaire et prévenir les rechutes. La nature des lésions glomérulaires permet de comprendre que le traitement hormonal par l'ACTH ou la Cortisone est capable de modifier l'évolution de la maladie et d'obtenir une restauration du filtre glomérulaire, lorsque ce traitement est entrepris avant que ne soient constituées des lésions scléreuses irréversibles. Il semble que pour la néphrose lipofidique l'évolution des lésions glomérulaires vers la sclérose ne se réalise que lentement.

La crise diurétique, qui survient lorsque la protidémie, (et surtout l'albuminémie), remonte à un certain taux, ne saurait représenter un test d'arrêt de l'hormonothérapie. Seul l'arrêt de l'albuminurie permet de penser que le filtre glomérulaire est réparé. C'est-à-dire que l'hormonothérapie doit être poursuivie jusqu'à disparition totale et permanente de l'albuminurie, pendant un temps prolongé, variable d'un cas à l'autre.

Le meilleur traitement préventif des rechutes est l'administration des antibiotiques et l'ablation des amygdales et des végétations chroniquement enflammées. Une surveillance régulière des urines est conseillée; elle seule permet de dépister les rechutes dès leur apparition.

Conclusion

Nous avons rapporté 3 cas de néphrose lipoïdique dont 2 ont été traités avec succès à l'ACTH et au Meticortène. Le troisième ne céda qu'à la suite d'une forte rubéole. Nous avons constaté que l'ACTH et le Meticortène ont une action favorable sur la diurèse et nous avons tâché d'en expliquer le mécanisme. Il semble qu'à l'arrêt de l'hormonothérapie, il y ait une diminution ou une disparition des hormones responsables de la rétention d'eau et de sel.

B i b l i o g r a p h i e

- 1.- KARASCONY : Ueber einen Fall von chronischen Nierenleiden, geheilt durch hinzukommen von Pneumonie. Klin. Wschr., 4, 445, 1925.
- 2.- ALDRICH : Treatment of Nephrosis. Amer. J. Dis. Child., 32, 163, 1926.
- 3.- SCHWARZ, KOHN, WEINER : Lipoid Nephrosis : Observations over a period of 20 years. Amer. J. Dis. Child., 65, 355, 1943.
- 4.- GAUTIER, P.: Action favorable de la fièvre sur certaines néphroses lipoidiques. Rev. Franç. Pédiat., 9, No 5, 1933.
- 5.- GAUTIER, P., SCHOENAU : 3 cas de néphroses lipoidiques chez l'enfant. Arch. Méd. des Enf., 35, 34, 1933.
- 6.- HUTCHINS, JANEWAY : Observations on the relationship of measles and remissions in the nephrotic syndrome. Amer. J. Dis. Child., 73, 242, 1947.
- 7.- BRONSKY, I.: Action thérapeutique de la rougeole sur la néphrose lipoidique. Thèse, Faculté de Médecine, Université de Genève, 1956.
- 8.- ANDERSON : Synopsis of Pathology. C.V. Mosby Co., St-Louis, 3 rd Ed., p. 319, 1952.
- 9.- EHRICH, FORMAN, SEIFTER : Diffuse glomerular nephritis and lipid nephrosis. Correlation of clinical, morphological and experimental observations. Arch. Path., 54, 463, 1952.
- 10.- ALLEN, A.C.: Medical and Surgical Diseases of the Kidney. London J. and Churchill Ed., 7, 583, 1952.
- 11.- DEBRE, LELONG : Pédiatrie, Les Edit. Méd. Flammarion. 1, 931, 1952.
- 12.- CHAPTAL, JEAN, CAMPO, ALRAM : Néphrose lipoidique de l'enfant; études physiologiques et indications thérapeutiques. Arch. Fr. Pédiat., 11, 843-867, 1954.
- 13.- KELLEY, RAGOOD : Mucolytic Enzyme System. J. Clin. Invest., 29, 1500-1504, 1950.

- 14.- WEDGEWOOD, JANEWAY : Serum Complement Titers in "Collagene Disease" in children. Tr. Soc. Ped. Res., 1951.
- 15.- FANCONI : Helv. Paed. Acta, 4, 199, 1951.
- 16.- JANEWAY : Personal Communication, 1955.
- 17.- PASTEUR VALLERA-RADOT, HAMBURGER, CONTE, LHERMITE, RYCHEWAERT : Pathologie Médicale. Edit. Méd. Flammarion, Paris, p. 116-117, 1951.
- 18.- FANCONI, WALLGREN : Textbook of Pediatrics, Heinmann Med. Books, p. 793, 1952.
- 19.- DEBRE, LESNE, ROHMER : Pathologie Infantile, 2ème édit., Tome I. Masson & Cie. Paris, p. 715, 1954.
- 20.- MERRIL, WILSON, TIMBERLAKE : Continuous therapy of the Nephrotic syndrome in children with Corticotropin Gel. AMA Arch. Int. Med., 94, 929, 1954.
- 21.- ARNEIL, WILSON : ACTH in Nephrosis. Arch. Dis. Childhood, 28, 372-380, 1953.
- 22.- GAMBLE : Chemical Anatomy, Physiology and Pathology of Extra-Cellular fluid. 5th Ed., Chapter 41, 1947, Harvard U. Press.
- 23.- SPRAGUE : Vitamins and Hormones. 9, 263, 1951.
- 24.- LUETSCHER, DEMING, JOHNSON : J. Clin. Investig., 30, 658, 1951.

